

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

4 mikroreservoir

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
11. Januar 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/01967 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/70

(74) Anwalt: SCHMIDT, Werner; LTS Lohmann Therapie-
Systeme AG, Postfach 1525, D-56605 Andernach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05658

(22) Internationales Anmeldedatum:
20. Juni 2000 (20.06.2000)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BR, CA, CN, CZ,
HU, IL, IN, JP, KR, MX, NZ, PL, RU, TR, US, ZA.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 30 340.1 2. Juli 1999 (02.07.1999) DE
199 58 554.7 4. Dezember 1999 (04.12.1999) DE

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist: Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
einreichen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
[DE/DE]; Lohmannstrasse 2, D-56626 Andernach (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

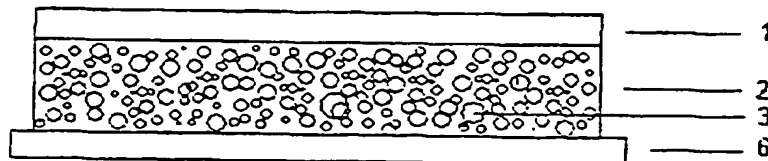
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MÜLLER, Walter
[DE/DE]; Engerserstrasse 56, D-56564 Neuwied (DE).

15. Jan. 2001
li.

(54) Title: MICRORESERVOIR SYSTEM ON THE BASIS OF POLYSILOXANES AND AMBIPHILIC SOLVENTS

(54) Bezeichnung: MIKRORESERVOIRSYSTEM AUF BASIS VON POLYSILOXANEN UND AMBIPHILEN LÖSEMITTELN



(57) Abstract: The invention relates to a transdermal therapeutic system on the basis of polysiloxane which contains microreservoirs filled with an active substance and one ambiphilic solvent.

(57) Zusammenfassung: Ein transdermales therapeutisches System auf Basis von Polysiloxan, enthaltend Mikroreservoir mit Wirkstoff und einem ambiphilen Lösemittel.

WO 01/01967 A1

**Mikroreservoirsystem auf Basis von Polysiloxanen und ambiphilen
Lösemitteln.**

Transdermale therapeutische Systeme (TTS) können unter Vernachlässigung von wenig gebräuchlichen Sonderformen in zwei Grundtypen unterschieden werden, die sogenannten Matrixsysteme und die sogenannten Reservoirsysteme.

Bei den sogenannten Matrixsystemen ist im einfachsten Fall der Wirkstoff in einer selbstklebenden Schicht gelöst bzw. zum Teil auch nur suspendiert oder dispergiert in Form von Kristallen.

Die von den Matrixsystemen zu unterscheidenden Reservoirsysteme stellen eine Art Beutel aus einer inertem Rückschicht und einer wirkstoffdurchlässigen Membran dar, wobei sich der Wirkstoff in einer flüssigen Zubereitung in diesem Beutel befindet. Meistens ist die Membran mit einer Kleberschicht versehen, die der Verankerung des Systems auf der Haut dient.

Systeme mit flüssigen Mikroreservoirien können gewissermaßen als Zwitter aus den beiden Grundformen angesehen werden. Auch hier befindet sich der Wirkstoff zum größten Teil nicht in den polymeren Bestandteilen des Systems, sondern in den flüssigen Mikroreservoirien, die in die Polymerschichten eingebettet sind. In ihrem einfachsten Fall sind die flüssigen Mikroreservoirie in eine selbstklebenden Polymerschicht eingebettet, wobei der Kleber dann selbst als eine Art Membran aufgefaßt werden kann. Ein so gestaltetes System ist rein äußerlich nicht von einem gewöhnlichen Matrixsystem zu unterscheiden. Erst bei der mikroskopischen Betrachtung sind die Mikroreservoirie und damit die heterogene Struktur des Klebfilms zu erkennen. Ein solches System in seiner einfachsten Ausführung ist in Figur 1 dargestellt.

Ist jedoch die so mit Wirkstoff beladene Schicht nicht oder nicht ausreichend selbstklebend, kann eine weitere geeignete selbstklebende Schicht, die zur Verankerung des Systems auf der Haut dient, aufgebracht werden. Die gleiche Maßnahme kann dann nötig sein, um die Rückschicht des Systems besser auf der wirkstoffbeladenen Schicht zu verankern. Ein solches System mit zwei zusätzlichen Kleberschichten ist in Figur 2 dargestellt. Natürlich ist auch bei solchen Systemen die Möglichkeit gegeben, hautseitig die wirkstoffbeladene Schicht mit einer Steuermembran und dann gegebenenfalls diese Membran hautseitig mit einer Hautkleberschicht zu versehen. Auch diese Hautkleberschicht kann dann zur Abgabe einer Initialdosis mit Mikroreservoirien ausgestattet sein.

Bevorzugtes Polymer für Mikroreservoirsysteme sind Polysiloxane. Polysiloxane haben nur ein geringes Lösevermögen für Wirkstoffe. Dies bedeutet, daß die Wirkstoffe in Polysiloxanen ohne Zusätze zum größten Teil nur dispergiert und nicht im Polymer gelöst vorliegen.

Durch die Verwendung von Mikroreservoirien mit physiologisch akzeptablen Lösemitteln für den einzuarbeitenden Wirkstoff kann die Beladung mit gelöstem Wirkstoff wesentlich verbessert werden.

Wirkstoffabgabesysteme mit Mikroreservoirien sind beschrieben in den US-Patentschriften 3,946,106 und 4,053,580, bei denen als Basis für die sehr hydrophilen Flüssigreservoirie Polyethylenglykol, Propylenglykol oder 1,3-Butandiol in Abmischung mit Wasser und als Polymer ein spezielles in-situ vernetzbares Zweikomponentenpolysiloxan eingesetzt wird. Die in diesen beiden Patentschriften beschriebenen Systeme sind jedoch für die transdermale Applikation nicht vorgesehen und ungeeignet.

In der US-Patentschrift 4,814,184 ist ein transdermales System auf Basis von einem Polysiloxan, einem Emulgator auf Basis einer polyoxethylierten Organopolysiloxanverbindung und einem polaren hydrophilen Wirkstoff, gelöst in einer hydrophilen Flüssigkeit, beschrieben. Speziell genannt als Lösemittel für den

hydrophilen polaren Wirkstoff werden Polyethylenglykole mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 2000. Der Nachteil dieses Systems ist es, daß ein Emulgator benötigt wird und polare hydrophile Lösemittel nur hydrophile polare Wirkstoffe in genügender Menge lösen. Sie sind damit nicht geeignet für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die gerade wegen dieser Eigenschaft für die transdermale Verabreichung besonders gut geeignet sind.

In der US-Patentschrift 5,145,682 ist ein System für Estradiol und Estradiolderivate, gegebenenfalls in Kombination mit einem Gestagen beschrieben, bei dem wasserunlösliche bzw. mit Wasser nicht mischbare permeationsfördernde Mittel - speziell genannt ist n-Dodecylalkohol - in Form von Mikroreservoirs in eine selbstklebende Polymerschicht eingearbeitet sind. Auch solche sehr lipophilen Substanzen wie mittel- und langkettige Alkohole sind keine guten Lösemittel für Wirkstoffe mit mittlerer Polarität und damit auch nicht für das in dieser Patentschrift ausdrücklich erwähnte Estradiol. Ihre Aufgabe ist es daher nicht, den Wirkstoff zu lösen, sondern lediglich als permeationsfördernde Mittel zu wirken und die Barrierefunktion des Stratum Corneums zu reduzieren.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, durch die Verwendung von geeigneten physiologisch akzeptablen Lösemitteln die Beladung von Silikonklebern mit gelösten Wirkstoffen mittlerer Polarität zu verbessern und damit den Einsatzbereich von Silikonklebern und Mikroreservoirsystemen zu erweitern.

Dies gelingt erfindungsgemäß dadurch, daß zur Bildung von Mikroreservoirs ambiphile, bevorzugt bei Raumtemperatur flüssige dipolare organische Lösemittel verwendet werden, die aufgrund ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften nur eine beschränkte Mischbarkeit mit Silikonpolymeren aufweisen und zusätzlich zu einem gewissen Grad, vorzugsweise mindestens im Gew.-Verhältnis von einem Teil Lösemittel mit 3 Teilen Wasser, z. B. 1:1 mit Wasser mischbar sind.

30

Der Begriff „ambiphile Lösemittel“ besagt, was durch den Wortteil „ambi“ ausgesagt wird, daß diese Stoffe eine zweifache Philie aufweisen, nämlich sowohl eine gewisse

Hydrophilie als auch eine gewisse Lipophilie. Es handelt sich bei ihnen in erster Linie um dipolare organische Lösemittel. Die Mischbarkeit mit Silikonpolymeren beträgt zweckmäßig nicht mehr als 20 Gew.-%

- 5 Ambiphile Lösemittel stehen bezüglich ihrer Eigenschaften zwischen den sehr polaren Lösemitteln wie Wasser und den sehr lipophilen Lösemitteln wie Alkanen, niederen Fettalkoholen (mit 6-12 C-Atomen) und Diethylether. Das heißt, daß sie zu einem gewissen Grad mit organischen Flüssigkeiten wie Ethylacetat und hydrophilen Lösemitteln wie Methanol oder Wasser mischbar sind und damit ein gutes
- 10 Lösevermögen für nicht zu lipophile und nicht zu hydrophile Substanzen, also Wirkstoffe mittlerer Polarität haben.

Die Mikroreservoirsysteme, die unter Verwendung solcher ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung hergestellt sind, können

15 generell wie folgt charakterisiert werden:

- Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, zumindest eine Polymerschicht mit darin enthaltenen, d. h. dispergierten Mikroreservoirien und mindestens einem Wirkstoff und eine vor
- 20 Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß
- der Polymeranteil der Polymerschicht zumindest zu 70, vorzugsweise zumindest zu 80 Gew.-%, aus Polysiloxanen besteht,
 - die Mikroreservoirie den Wirkstoff in gelöster Form enthalten,
 - das Lösemittel für den Wirkstoff mindestens 50, vorzugsweise mindestens 80
 - 25 Gew.-% eines ambiphilen Lösemittels enthält,
 - das ambiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxanen löslich ist.

Vorzugsweise ist das ambiphile Lösemittel mit Wasser zumindest in einem

30 Gewichtsverhältnis von einem Teil Lösemittel zu 3 Teilen Wasser mischbar.

Die beschränkte Mischbarkeit mit Polysiloxanen beruht auf den polaren Eigenschaften der ambiphilen, insbesondere dipolaren Lösemittel und ist ein wichtiges Kriterium, da es einerseits die Ausbildung von Mikroreservoirien erst erlaubt und andererseits vermeidet, daß wegen zu hoher Mischbarkeit die Kohäsion der aus Polysiloxanen gebildeten Filme in nicht zu akzeptierender Weise geschädigt wird. Eine Wassermischbarkeit von mindestens etwa 25 Gew.-%, z. B. 1:1, ist ebenfalls Ausdruck des Charakters dieser Lösemittel. Sie sind dadurch in der Lage, Wirkstoffe mit mittlerer Polarität, die die Mehrzahl der Wirkstoffe mit Eignung zur transdermalen Anwendung repräsentieren, in der notwendigen Konzentration zu lösen.

10

Geeignete Lösemittel für den Wirkstoff können unter Verbindungen gefunden werden, die dadurch charakterisiert sind, daß sie über mindestens eine freie Hydroxylgruppe und mindestens einen weiteren Ethersauerstoff oder zumindest über 2 freie Hydroxylgruppen verfügen.

15

Die begrenzte Löslichkeit in Polysiloxanen (höchstens 20 Gew.-%) kann experimentell wie folgt bestimmt werden: Zu einer Lösung des Polysiloxans werden, bezogen auf den Feststoff, etwa 20 Gew.-% des zu testenden Lösemittels gegeben; die Mischung wird schnell gerührt und anschließend auf eine transparente Folie beschichtet. Das Lösemittel des Polysiloxans wird nun bei einer 40°C nicht überschreitenden Temperatur entfernt. Der resultierende Film wird anschließend unter dem Mikroskop auf Tröpfchen des zu testenden Lösemittels untersucht. Sind Tröpfchen zu erkennen, ist damit gesichert, daß die Löslichkeit unterhalb von 20 Gew.-% liegt.

25

Beispiele für solche Lösemittel sind die verschiedenen Butandiole, insbesondere das 1,3-Butandiol, Dipropylenglykol, Tetrahydrofurfurylalkohol, Diethylenglykoldimethylether, Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykolmonobutylether, Propylenglykol, Dipropylenglykol, Carbonsäureester von Tri- und Diethylenglykol, polyoxyethylierte Fettalkohole von 6-18 C-Atomen.

30

Zur Erzielung der für den jeweiligen Wirkstoff idealen Sättigungslöslichkeit können diese Lösemittel auch in Abmischungen verwendet werden. Idealerweise sind die Mikroreservoirs bis auf die in ihnen enthaltenen Wasserspuren und den während der Herstellung nicht vermeidbaren Wassereintrag frei von Wasser. Trotzdem kann es in
5 Einzelfällen von Vorteil sein, dem Lösemittel Wasser zur Erniedrigung oder Erhöhung der Löslichkeit der Wirkstoffe in gewissen Mengen beizumischen.

Im allgemeinen haben diese Lösemittel einen Siedepunkt von über 80 °C, insbesondere über 110 °C unter Normalbedingungen. Dies ist keine strikte
10 Einschränkung, macht es aber einfacher, das Lösemittel des Polysiloxans während des Herstellprozesses relativ selektiv zu entfernen, ohne das Lösemittel der Mikroreservoirs in nicht mehr akzeptablen Mengen mit abziehen.

Den amphiphilen Lösemitteln können kleinere Anteile an Zusätzen wie Tri- und
15 Partialglyceride mittlerer und höherer Fettalkohole und Fettsäuren (C₁₂ – C₂₂) sowie die weiter unten genannten Hilfsstoffe (außer Füllstoffen) zugemischt werden.

Zur Herstellung der Systeme wird der Wirkstoff in dem für ihn geeigneten Lösemittel, bzw. Lösemittelgemisch, gelöst und diese Lösung zu der Lösung des Polysiloxans
20 gegeben. Neben dem amphiphilen und in dem System verbleibenden Lösemittel können dabei auch zusätzlich niedrig siedende Lösemittel wie Ethanol verwendet werden, die später zusammen mit den Lösemitteln des Polysiloxans entfernt werden. Durch schnelles Rühren wird nun die Lösung des Wirkstoffs in der Lösung des
25 Polymers dispergiert. Die resultierende Dispersion wird auf eine adhäsiv (dehesiv) ausgerüstete Folie, z.B. mit einem Erichsen-Rakel, in der gewünschten Dicke beschichtet und das Lösemittel des Polymers bei Temperaturen von 25 - 100 °C, bevorzugt zwischen 30 und 80 °C entfernt. Naturgemäß sollte in jedem Falle, der
30 Siedepunkt des amphiphilen Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegen, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 °C. Anschließend wird der getrocknete Film mit einer als Rückschicht dienenden Folie kaschiert. Dann werden die Systeme ausgestanzt. Ist der resultierende Film nicht oder nur ungenügend klebend, kann er nach Standardverfahren mit einer

zusätzlichen Hautkleberschicht und einer Verankerungsschicht zur Rückschicht ausgestattet werden.

5 Selbstverständlich können, wenn vorteilhaft, in das System weitere Hilfsstoffe wie permeationsfördernde Stoffe, Füllstoffe, viskositätsbeeinflussende Verbindungen, Kristallisationsinhibitoren oder pH-regulierende Substanzen eingearbeitet werden.

Permeationsfördernde Stoffe dienen dazu, die Barriereigenschaften des Stratum Corneums im Sinne einer Erhöhung der Wirkstoffdurchlässigkeit zu beeinflussen.
10 Solche Substanzen sind dem Fachmann wohlbekannt und es muß - wenn notwendig - durch Permeationsstudien der für den jeweiligen Wirkstoff geeignete Stoff gefunden werden.

Füllstoffe wie Silicagele, Titandioxid und Zinkoxid können in Verbindung mit dem
15 Polymer eingesetzt werden, um einige physikalische Parameter wie Kohäsion und Klebkraft in der gewünschten Art und Weise beeinflussen.

Viskositätserhöhende Substanzen werden bevorzugt in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt. So wurde gefunden, daß die Dispersion der
20 Wirkstofflösung in der Lösung des Polymers durch eine etwas erhöhte Viskosität der Wirkstofflösung erleichtert wird und zusätzlich die Dispersion an Stabilität gewinnt. Geeignete Substanzen zur Erhöhung der Viskosität der Wirkstofflösung sind z.B. Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und hochmolekulare Polyacrylsäuren bzw. deren Salze und/oder Derivate wie Ester.

25

Die bevorzugte Größe der Mikroreservoirs reicht von 5 – 50 µm und hängt im wesentlichen von der Dicke der die Mikroreservoirs enthaltenden Schicht ab. Generell kann gesagt werden, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80 % der Dicke der Polymerschicht nicht überschreiten soll. Besonders bevorzugt wird
30 eine Größe zwischen 5 und 30, insbesondere 10 und 25 µm, da diese Größe verträglich ist mit den üblichen Dicken wirkstoffbeladener Filme.

pH-Regulierende Substanzen werden vielfach in Verbindung mit der Wirkstofflösung eingesetzt, da Wirkstoffe mit sauren oder basischen Gruppen eine stark pH-abhängige Löslichkeit und Permeationsrate durch die menschliche Haut haben. Durch den pH-Wert kann deshalb die Abgaberate unter in-vivo-Bedingungen
5 gesteuert werden.

Da die ambiphilen Lösemittel im Sinne dieser Erfindung fast alle einen bei Raumtemperatur nicht ganz zu vernachlässigenden Dampfdruck besitzen, ist es wichtig, daß die Systeme während der Lagerung kein Lösemittel verlieren. Es ist
10 deshalb wichtig, daß das Primärpackmittel sehr dicht gegenüber dem Lösemittel für den Wirkstoff ist und die inneren Schichten des Packstoffmaterials nur sehr begrenzt dieses Lösemittel aufnehmen. Als Primärpackmittel für transdermale therapeutische Systeme werden in den meisten Fällen heißsiegelbare Folienverbunde benutzt. Als
15 besonders geeignet für diese speziellen Systeme sind Folienverbunde, die eine geschlossene Aluminiumfolie besitzen und deren innere heißsiegelbare Schicht sehr dünn ist bzw. aus Barex besteht.

Barex-Harze sind gemäß M.Th. Schuler „Kunststoffe-Plastics“ 9/1974, Seiten 13-20 thermoplastisch verarbeitbare Barriere-Kunststoffe auf Acrylnitril-Basis, die durch
20 Copolymerisation von Acrylnitril mit ausgesuchten Monomeren hergestellt sind und sich durch besondere chemische Beständigkeit auszeichnen. Diese Kunststoffe zeigen sehr gute Sperreigenschaften gegen verschiedene Gase wie Sauerstoff, Kohlendioxid, Stickstoff sowie viele chemische Agenzien wie Säuren, Alkalien und Lösemittel. Speziell ist Barex ein mit einem Butadien-Acrylnitril-Elastomer
25 modifiziertes Acrylnitril-Methylacrylat-Copolymer. Wichtige Barex-Produkte sind durch eine Propfcopolymerisation von 73-77 Gewichtsteilen Acrylnitril und 23-27 Gewichtsteilen Methylacrylat in Gegenwart von 8-10 Gewichtsteilen Butadien-Acrylnitril-Copolymer mit einem Gehalt von etwa 70 Gew.-% Butadien hergestellt.

30 Geeignete Silikonpolymere werden von verschiedenen Herstellern geliefert. Als besonders geeignet haben sich Polydimethylsiloxane der Fa. Dow Corning erwiesen, die auch in einer aminresistenten Variante geliefert werden. Die aminresistente

Variante verfügt über keine freien Silanolgruppen, die in Gegenwart von basischen Wirkstoffen weitere Kondensationsreaktionen eingehen können.

Die Polysiloxane werden als Lösung in unterschiedlichen Lösemitteln geliefert. Als
5 besonders geeignet haben sich Lösungen in niedrigsiedenden Alkanen, insbesondere n-Hexan und n-Heptan gezeigt. Der besondere Vorteil dieser Lösemittel ist, daß sie als sehr lipophile unpolare Lösemittel nur sehr begrenzt mit den die Mikroreservoir bildenden amphiphilen, insbesondere dipolaren Lösemitteln
10 mischbar sind und einen genügend hohen Dampfdruck besitzen, der es erlaubt, sie bei moderaten Temperaturen zu entfernen, so daß das amphiphile Lösemittel für die Wirkstoffe in genügender Menge im System verbleibt. Durch die begrenzte Mischbarkeit der amphiphilen Lösemittel mit n-Hexan und n-Heptan kommt es bei Entfernung dieser Lösemittel zu keinen Phasentrennungen, und die in der noch nicht getrockneten, für die Beschichtung vorgesehenen Masse vorgefundene
15 Größenverteilung der wirkstoffbeladenen Tröpfchen des amphiphilen Lösemittels wird in etwa gleicher Größe auch im getrockneten Film vorgefunden.

Polysiloxane haben eine gewisse Neigung zum sogenannten kalten Fluß. Damit ist gemeint, daß sich solche Polymere wie sehr viskose Flüssigkeiten verhalten können
20 und aus dem Rand der Systeme austreten. Dieser kalte Fluß kann erfolgreich durch Füllstoffe wie z.B. Silicagel vermindert werden.

Polysiloxane können selbstklebend sein. Sie sind nur beschränkt mit klebrigmachenden Zusätzen mischbar. Trotzdem kann es im Einzelfall von Vorteil
25 sein, die Klebrigkeit durch den Zusatz geringer Mengen von Klebrigmachern (tackifier) wie Polyterpenen, Kolophoniumderivaten oder Silikonölen zu verbessern.

Als Material für die Rückschicht kommen Folien in Frage, die z.B. aus Polyethylen, Polypropylen, Polyestern wie Polyethylenterephthalat, einem Copolymer aus Ethylen
30 und Vinylacetat (EVA) und Polyvinylchlorid bestehen. Solche Folien können auch aus Laminaten unterschiedlicher Polymerer bestehen und zusätzlich Farbschichten und/oder Farbpigmente enthalten. Solche Folien sind dem Fachmann wohlbekannt,

und es kann ohne Problem die für den jeweiligen Zweck beste Folie gefunden werden.

Als Material für die wiederentfernbare Schutzfolie kommen vor allem für Silikonkleber
5 abhäsiv ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolien in Frage.

Systeme im Sinne dieser Erfindung zeichnen sich durch eine gute Wirkstoffabgabe bei Applikation auf der Haut aus. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die ambiphilen Lösemittel während des Tragens Wasser aus der Haut aufnehmen und sich dieses
10 Wasser aufgrund der sehr lipophilen Natur der Polysiloxane in den Mikroreservoirsammelt. Durch diese Wasseraufnahme reduziert sich die Sättigungslöslichkeit des Wirkstoffs in den Mikroreservoirs, was zu einer erhöhten bzw. trotz Wirkstoffabgabe relativ konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs führt.

15 Ein weiterer Faktor, der zu einer hohen bzw. konstanten thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffs während der Applikationszeit führt, ist die Tatsache, daß ambiphile Lösemittel im Sinne dieser Erfindung selbst transdermal resorbiert werden. Dadurch wird die Menge des sich während der Tragezeit noch im System befindlichen Lösemittels geringer und damit die thermodynamische Aktivität des
20 Wirkstoffs entsprechend erhöht bzw. trotz Wirkstoffabgabe auf einem hohen Niveau gehalten.

Bezüglich der Art des Wirkstoffs gibt es eigentlich nur die Einschränkung, daß er sich, bezogen auf die sich aus der Dosis und die beabsichtigte Verwendungsdauer
25 notwendige Menge, in die mit Mikroreservoirs ausgestattete Polysiloxanschicht des transdermalen therapeutischen Systems einarbeiten läßt. Als Obergrenze ergibt sich aus praktischen Erwägungen heraus eine Tageshöchstdosis von etwa 10 mg.

Beispielhaft seien genannt: Hormone wie Estradiol und seine Derivate, Gestagene
30 wie Norethisteronacetat und Levonorgestrel, Androgene wie Testosteron und seine Derivate, β -Blocker wie Bupranolol und Carvedilol, Calciumantagonisten wie Nimodipin, Nifedipin und Lacidipin, ACE-Hemmer wie Captopril, Antiemetika wie

Scopolamin, Psychopharmaka wie Haloperidol, Fluoxetin, Mianserin, Amitriptylin, Clomipramin und Paroxetin, Schmerzmittel wie Buprenorphin und Fentanyl, Antiasthmatica wie Salbutamol und Tolubuterol, Antiparkinsonmittel wie Biperiden und Selegilin, Muskelrelaxantia wie Tizanidin, Antihistaminika wie Dimethinden, Doxylamin, Alimemazin und Carbinoxamin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Systeme im Sinne dieser Erfindung vorteilhaft geeignet sind für die transdermale Verabreichung von Wirkstoffen mit mittlerer Polarität und einer ca. 10 mg nicht übersteigenden Tagesdosis.

10 In den folgenden Beispielen wird die Herstellung einiger typischer Systeme beschrieben. Mit einigen Systemen, hergestellt wie in den Beispielen 2 und 4 beschrieben, wurden in-vitro Permeationsstudien unter Verwendung von dem Fachmann bekannten Franz-Diffusionszellen und menschlicher Epidermis
15 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studien sind in den Fig. 3 und 4 graphisch dargestellt.

Beispiel 1:

20 1,0 g Estradiol-hemihydrat werden in 10,0 g Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 55,0 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4201 der Fa. Dow Corning; 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv
25 ausgerüstete Polyethylenterephthalatfolie (Scotchpak 1022 Fa. 3M) in einer Dicke von 400 µm beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt.

Der getrocknete Film wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220 der Fa. 3M). Daraus werden die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs
30 eingesiegelt.

Beispiel 2:

0,05 g Estradiol-hemihydrat und 0,5 g Norethisteronacetat werden in 4,5 g
5 Diethylenglykolmonoethylether gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in
20,5 g eines aminresistenten Polydimethylsiloxans (BIO-PSA 4301 der Fa. Dow
Corning, 73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-
Rakel in einer Dicke von 400 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak
1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C
10 entfernt. Der getrocknete Film wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak
1220) laminiert.

BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie
(Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei
15 ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die
Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt
hergestellte Haftkleberschicht für die Haut laminiert. Aus dem resultierenden
Gesamtlaminat werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des
Primärpackstoffs eingesiegelt.

20

Beispiel 3:

1,0 g Bupranolol werden in 3,0 g Tetrahydrofurfurylalkohol gelöst. Diese Lösung wird
durch schnelles Rühren in 21,9 g einer BIO-PSA 4301-Lösung (73% Feststoffgehalt)
25 dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel auf eine abhäsiv
ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) in einer Dicke von 400 µm beschichtet und das
Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film
wird mit der Rückschicht laminiert (Scotchpak 1220). Daraus werden die Pflaster
gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

Beispiel 4:

1,0 g Testosteron, 1,0 g Nicotinsäureamid und 0,4 g Ölsäure werden in 6,2 g Diethylenglykolmonoethylether und 6,2 g 1,3-Butandiol gelöst. Diese Lösung wird durch schnelles Rühren in 60 g einer BIO-PSA 4201-Lösung (73% Feststoffgehalt) dispergiert. Diese Masse wird mit einem Erichsen-Rakel in einer Dicke von 400 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Der getrocknete Film wird anschließend mit der Rückschicht (Scotchpak 1220) laminiert.

BIO-PSA 4301 wird in einer Dicke von 50 µm auf eine abhäsiv ausgerüstete Folie (Scotchpak 1022) beschichtet und das Lösemittel durch 20-minütiges Trocknen bei ca. 45°C entfernt. Nun wird von dem zuerst hergestellten wirkstoffbeladenen Film die Schutzfolie (Scotchpak 1022) entfernt und der Film auf die im zweiten Schritt hergestellte Haftkleberschicht laminiert. Aus dem resultierenden Gesamtlaminat werden nun die Pflaster gestanzt und in Beuteln des Primärpackstoffs eingesiegelt.

20 In den Figuren 1 bis 4 haben die Ziffern folgende Bedeutung:

(1) = Rückschicht

(2) = Polymerschicht

(3) = wirkstoffhaltige Mikroreservoir

(4) = Verankerungsschicht

25 (5) = Hautkleberschicht

(6) = Schutzschicht

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, mindestens eine Polymerschicht mit darin enthaltenen Mikroreservoirien und mindestens einem Wirkstoff und eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) der Polymeranteil der Polymerschicht mindestens zu 70, vorzugsweise mindestens zu 80 Gew.-% aus Polysiloxanen besteht,
 - b) die Mikroreservoirie den Wirkstoff in gelöster Form enthalten,
 - 10 c) das Lösemittel für den Wirkstoff zu mindestens 50, vorzugsweise mindestens 80 Gew.-% aus einen ambiphilen, insbesondere dipolaren organischen Lösemittel besteht und
 - d) das ambiphile Lösemittel zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxan löslich und vorzugsweise mit Wasser zumindest in einem Gewichts-
15 verhältnis von einem Teil Lösemittel zu 3 Teilen Wasser mischbar ist.
2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan aminresistent ist.
- 20 3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirie nach Herstellung im wesentlichen frei von Wasser sind.
4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der
25 Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan selbstklebend ist und gegebenenfalls wenigstens einen Füllstoff enthält.
5. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der
30 Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mikroreservoirhaltige Schicht zumindest mit einer weiteren, mikroreservoirfreien, selbstklebenden Schicht zur Verankerung auf der Haut versehen und/oder zur Verankerung mit der Rückschicht versehen ist.

6. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das ambiphile Lösemittel bei Raumtemperatur flüssig ist, zweckmäßig einen Siedepunkt unter
- 5 Normalbedingungen von über 80 °C, insbesondere über 110 °C, aufweist, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykoldimethylether, eines der Butandiole, Tetrahydrofurfurylalkohol, Dipropylenglykol, Propylenglykol oder eine Mischung davon und zweckmäßig zu nicht mehr als 20 Gew.-% in n-Hexan oder n-Heptan löslich ist.
- 10 7. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Siedepunkt des dipolaren Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegt, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 °C.
- 15 8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80 % der Dicke der Polymerschicht nicht überschreitet, wobei die Mikroreservoirs einen Durchmesser von durchschnittlich 5 - 50, bevorzugt von 5 - 30
- 20 µm aufweisen.
9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirs neben dem Wirkstoff und dem ambiphilen Lösemittel einen Kristallisationsinhibitor, ein
- 25 viskositätserhöhendes Mittel und / oder eine pH-regulierende Substanz enthalten.
10. Verfahren zur Herstellung von mit wirkstoffhaltigen Mikroreservoirs beladenen Filmen aus Polysiloxanen, dadurch gekennzeichnet, daß
- 30 der Wirkstoff in einem ambiphilen Lösemittel, das mindestens zu 50 Gew.-% aus dipolaren organischen Lösemitteln besteht, gelöst wird, diese Lösung in einer Lösung eines Polysiloxans dispergiert wird, die resultierende Dispersion auf eine geeignete Folie beschichtet wird und

das Lösemittel des Polysiloxans bei Temperaturen zwischen 25 und 100 °C, bevorzugt zwischen 30 und 80 °C entfernt wird.

5

10

15

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. onal Application No

PCT/EP 00/05658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 87 07138 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 3 December 1987 (1987-12-03) claims 1-5, 10, 11, 17 page 14, line 16 - line 44 page 15, line 46 - page 16, line 32 page 23, line 52 - page 24, line 35 page 18, line 45 - page 19, line 15 page 12, line 40 - page 13, line 52	1, 2, 4, 5, 8
A	WO 94 06383 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 31 March 1994 (1994-03-31) claims 1, 5-12, 14-22	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2000

Date of mailing of the international search report

15/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (431-70) 240-2000 Te 31 651 50001

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Jnal Application/No

PCT/EP 00/05658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 90 10425 A (RUTGERS, STATE UNIVERSIT YOF NEW JERSEY, U.S.A.) 20 September 1990 (1990-09-20) cited in the application claims 1,4-6,12-14,16,18 -----</p>	1-10

Fig. 1:

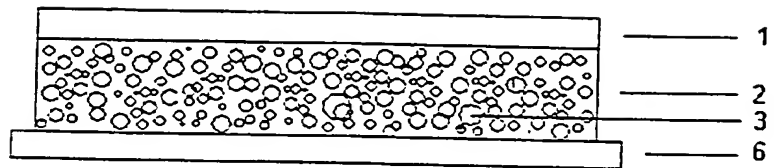


Fig. 2:

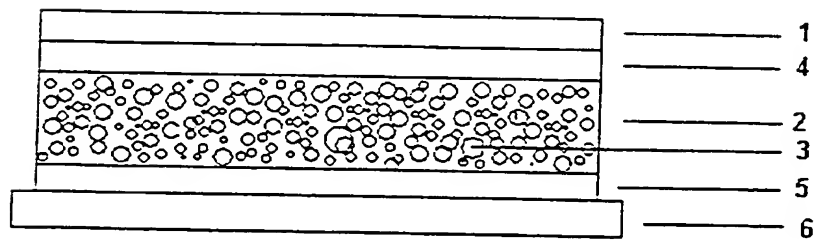


Fig. 3: Ergebnisse der Permeationsstudie eines
Estradiol/Norethisteronacetatpflasters gemäß Beispiel 2

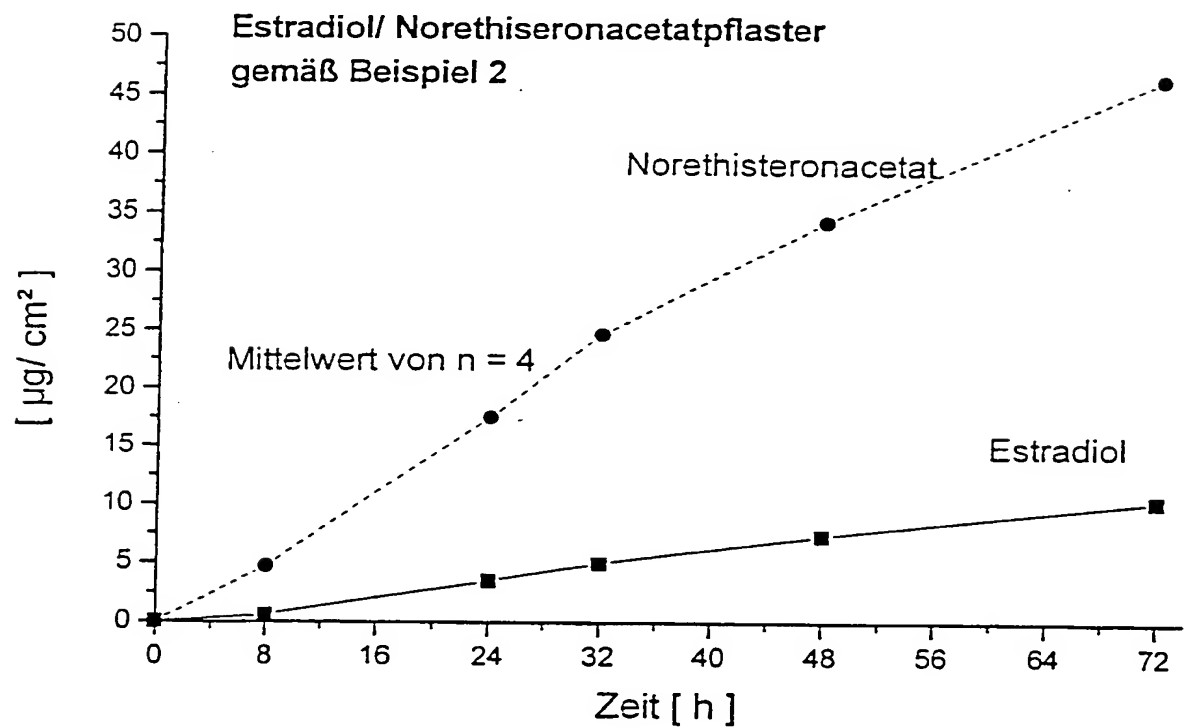
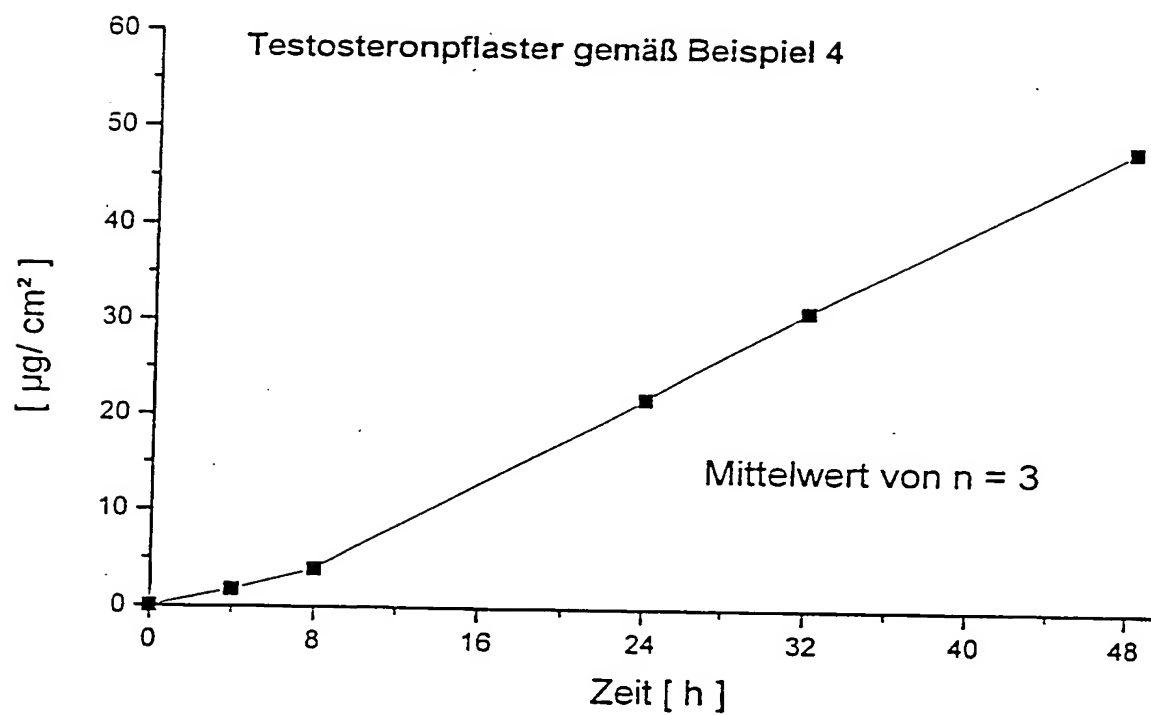


Fig.: 4 Ergebnisse der Permeationsstudie eines Testosteronpflasters gemäß Beispiel 4



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/05658

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 8707138 A	03-12-1987	US 4883669 A	28-11-1989
		AT 109343 T	15-08-1994
		AU 7489587 A	22-12-1987
		AU 635182 B	11-03-1993
		AU 7526891 A	12-09-1991
		CA 1300019 A	05-05-1992
		DE 3750327 D	08-09-1994
		DE 3750327 T	08-12-1994
		DK 41988 A	28-01-1988
		EP 0269696 A	08-06-1988
		FI 880409 A	29-01-1988
		JP 2579982 B	12-02-1997
		JP 1501146 T	20-04-1989
		KR 9600553 B	09-01-1996
		NO 880356 A	23-03-1988
		US 5145682 A	08-09-1992
		US 5560922 A	01-10-1996
WO 9406383 A	31-03-1994	US 5788983 A	04-08-1998
		AU 4923493 A	12-04-1994
		CN 1092287 A	21-09-1994
		EP 0616514 A	28-09-1994
WO 9010425 A	20-09-1990	US 5145682 A	08-09-1992
		AU 652121 B	18-08-1994
		AU 5288190 A	09-10-1990
		AU 671020 B	08-08-1996
		AU 6480994 A	18-08-1994
		CA 2049288 A	09-09-1990
		DK 171138 B	01-07-1996
		EP 0455753 A	13-11-1991
		JP 4503810 T	09-07-1992
		NO 904847 A	03-01-1991
		US 5560922 A	01-10-1996

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 90 10425 A (RUTGERS, STATE UNIVERSIT YOF NEW JERSEY, U.S.A.) 20. September 1990 (1990-09-20) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1, 4-6, 12-14, 16, 18 -----	1-10

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 02 OCT 2001

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1999/115 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05658	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 02/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		


- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 11/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Kardas-Llorens, E Tel. Nr. +49 89 2399 8652 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-13 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 eingegangen am 29/08/2001 mit Schreiben vom 27/08/2001

Zeichnungen, Blätter:

1-4 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05658

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Neuheit:

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 bei welchem der Polymeranteil der Polymerschicht aus löslichen Polysiloxanen besteht und das Lösemittel für den Wirkstoff aus einem ambiphilen Lösemittel besteht, ist im bekannten Stand der Technik nicht vorbeschrieben. Das gleiche gilt für das Verfahren zu dessen Herstellung.

Erfinderische Tätigkeit:

Der nächste Stand der Technik D1 (=WO 87/07138) ist zu einem Zweiphasensystem gerichtet bei dem der pharm. Wirkstoff in einer Dispersion gehalten wird. Die Verwendung von ambiphilen Lösemitteln zur Herstellung von einphasigen wirkstoffhaltigen Mikroreservoirn um die gestellte Aufgabe zu lösen (siehe Seite 3, Z. 19-29 der Beschreibung) ist nicht in naheliegender Weise aus D1 herzuleiten.

Internationale Patentanmeldung PCT/EP/00/05658

Neue Patentansprüche

5

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, mindestens eine Polymerschicht mit darin enthaltenen Mikroreservoirien und mindestens einem darin gelösten Wirkstoff, sowie eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, gekennzeichnet durch die Kombination folgender Merkmale:

10

- a) der Polymeranteil der Polymerschicht besteht mindestens zu 70, vorzugsweise mindestens zu 80 Gew.-% aus löslichen Polysiloxanen,
- b) das Lösemittel für den Wirkstoff besteht zu mindestens 50, vorzugsweise zu mindestens 80 Gew.-% aus einem ambiphilen, insbesondere dipolaren, organischen Lösemittel und
- c) das ambiphile Lösemittel ist zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxan löslich und mit Wasser zumindest bis zu einem Gewichtsverhältnis von 1:3 mischbar.

15

20 2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan aminresistent ist.

3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirie nach Herstellung im wesentlichen frei von Wasser sind.

25

4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan selbstklebend ist und gegebenenfalls wenigstens einen Füllstoff enthält.

30

5. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mikroreservoirhaltige Schicht zumindest mit einer weiteren, mikroreservoirfreien, selbstklebenden Schicht zur

Verankerung auf der Haut und/oder zur Verankerung mit der Rückschicht versehen ist.

6. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das ambiphile Lösemittel bei Raumtemperatur flüssig ist, zweckmäßig einen Siedepunkt unter Normalbedingungen von über 80 °C, insbesondere über 110 °C, aufweist, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykoldimethylether, eines der Butandiole, Tetrahydrofurfurylalkohol, Dipropylenglykol, Propylenglykol oder eine Mischung davon ist und zweckmäßig zu nicht mehr als 20 Gew.-% in n-Hexan oder n-Heptan löslich ist.

7. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Siedepunkt des ambiphilen Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegt, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 °C.

8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1- 7, dadurch gekennzeichnet, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80 % der Dicke der Polymerschicht nicht überschreitet, wobei die Mikroreservoirs einen Durchmesser von durchschnittlich 5 - 50, bevorzugt von 5 - 25 µm aufweisen.

9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirs neben dem Wirkstoff und dem ambiphilen Lösemittel einen Kristallisationsinhibitor, ein Viskositätserhöhendes Mittel und / oder eine pH-regulierende Substanz enthalten.

10. Verfahren zur Herstellung von mit wirkstoffhaltigen Mikroreservoirs beladenen, für transdermale therapeutische Systeme geeigneten Polymerschichten aus Polysiloxanen, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einem ambiphilen Lösemittel, das mindestens zu 50 Gew.-% aus ambiphilen organischen Lösemitteln

besteht, gelöst wird, diese Lösung in einer Lösung eines Polysiloxans dispergiert wird, die resultierende Dispersion auf eine geeignete Folie beschichtet wird und das Lösemittel des Polysiloxans bei Temperaturen zwischen 25 und 100 °C, bevorzugt zwischen 30 und 80 °C entfernt wird.

5

PATENT COOPERATION TREATY

REGANG 123-7-7

19 Jan. 2001 PCT

Li. all.

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SCHMIDT, Werner
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
Postfach 1525
D-56605 Andernach
ALLEMAGNE

"dih reservoir"

195 30340 / 19558554

Date of mailing (day/month/year) 11 January 2001 (11.01.01)		
Applicant's or agent's file reference 1999/115 WO		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/EP00/05658	International filing date (day/month/year) 20 June 2000 (20.06.00)	
Applicant LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al		Priority date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU, KR, US ✓

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
BR, CA, CN, CZ, EP, HU, IL, IN, JP, MX, NZ, PL, RU, TR, ZA ✓

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 11 January 2001 (11.01.01) under No. WO 01/01967

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

Continuation of Form PCT/IB/308

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF
THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

Date of mailing (day/month/year) 11 January 2001 (11.01.01)	IMPORTANT NOTICE
Applicant's or agent's file reference 1999/115 WO	
<p>The applicant is hereby notified that, at the time of establishment of this Notice, the time limit under Rule 46.1 for making amendments under Article 19 has not yet expired and the International Bureau had received neither such amendments nor a declaration that the applicant does not wish to make amendments.</p>	

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

SCHMIDT, Werner
LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
Patentabteilung
Postfach 1525
D-56605 Andernach
ALLEMAGNE

EINGANG LTS-PAT

01. Okt. 2001

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum
(Tag/Monat/Jahr)

28.09.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

1999/115 WO

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP00/05658

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)
20/06/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
02/07/1999

Anmelder

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt
D-80298 München
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Hutterer, G

Tel. +49 89 2399-8066



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT



(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1999/115 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05658	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 02/07/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K9/70		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al.		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 4 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).
Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 11/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 28.09.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Kardas-Llorens, E Tel. Nr. +49 89 2399 8652 

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05658

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-13 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-10 eingegangen am 29/08/2001 mit Schreiben vom 27/08/2001

Zeichnungen, Blätter:

1-4 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05658

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-10
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Neuheit:

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 bei welchem der Polymeranteil der Polymerschicht aus löslichen Polysiloxanen besteht und das Lösemittel für den Wirkstoff aus einem ambiphilen Lösemittel besteht, ist im bekannten Stand der Technik nicht vorbeschrieben. Das gleiche gilt für das Verfahren zu dessen Herstellung.

Erfinderische Tätigkeit:

Der nächste Stand der Technik D1 (=WO 87/07138) ist zu einem Zweiphasensystem gerichtet bei dem der pharm. Wirkstoff in einer Dispersion gehalten wird. Die Verwendung von ambiphilen Lösemitteln zur Herstellung von einphasigen wirkstoffhaltigen Mikroreservoirn um die gestellte Aufgabe zu lösen (siehe Seite 3, Z. 19-29 der Beschreibung) ist nicht in naheliegender Weise aus D1 herzuleiten.

Internationale Patentanmeldung PCT/EP/00/05658

Neue Patentansprüche

5

1. Transdermales therapeutisches System, umfassend eine für Wirkstoffe undurchlässige Rückschicht, mindestens eine Polymerschicht mit darin enthaltenen Mikroreservoirien und mindestens einem darin gelösten Wirkstoff, sowie eine vor Gebrauch zu entfernende Schutzschicht, gekennzeichnet durch die Kombination folgender Merkmale:

10

- a) der Polymeranteil der Polymerschicht besteht mindestens zu 70, vorzugsweise mindestens zu 80 Gew.-% aus löslichen Polysiloxanen,
- b) das Lösemittel für den Wirkstoff besteht zu mindestens 50, vorzugsweise zu mindestens 80 Gew.-% aus einem ambiphilen, insbesondere dipolaren, organischen Lösemittel und
- c) das ambiphile Lösemittel ist zu nicht mehr als etwa 20 Gew.-% in Polysiloxan löslich und mit Wasser zumindest bis zu einem Gewichtsverhältnis von 1:3 mischbar.

15

20 2. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan aminresistent ist.

3. Transdermales therapeutisches System gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirie nach Herstellung im wesentlichen frei von Wasser sind.

25

4. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Polysiloxan selbstklebend ist und gegebenenfalls wenigstens einen Füllstoff enthält.

30

5. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die mikroreservoirhaltige Schicht zumindest mit einer weiteren, mikroreservoirfreien, selbstklebenden Schicht zur

Verankerung auf der Haut und/oder zur Verankerung mit der Rückschicht versehen ist.

5 6. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das ambiphile Lösemittel bei Raumtemperatur flüssig ist, zweckmäßig einen Siedepunkt unter Normalbedingungen von über 80 °C, insbesondere über 110 °C, aufweist, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether, Diethylenglykoldimethylether, eines der Butandiole, Tetrahydrofurfurylalkohol, Dipropylenglykol, Propylenglykol oder eine
10 Mischung davon ist und zweckmäßig zu nicht mehr als 20 Gew.-% in n-Hexan oder n-Heptan löslich ist.

15 7. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Siedepunkt des ambiphilen Lösemittels über dem des Lösemittels für das Polysiloxan liegt, zweckmäßig mindestens 10, vorzugsweise mindestens 30 °C.

20 8. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1- 7, dadurch gekennzeichnet, daß die maximale Größe der Mikroreservoirs 80 % der Dicke der Polymerschicht nicht überschreitet, wobei die Mikroreservoirs einen Durchmesser von durchschnittlich 5 - 50, bevorzugt von 5 - 25 µm aufweisen.

25 9. Transdermales therapeutisches System gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikroreservoirs neben dem Wirkstoff und dem ambiphilen Lösemittel einen Kristallisationsinhibitor, ein viskositätserhöhendes Mittel und / oder eine pH-regulierende Substanz enthalten.

30 10. Verfahren zur Herstellung von mit wirkstoffhaltigen Mikroreservoirs beladenen, für transdermale therapeutische Systeme geeigneten Polymerschichten aus Polysiloxanen, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einem ambiphilen Lösemittel, das mindestens zu 50 Gew.-% aus ambiphilen organischen Lösemitteln

besteht, gelöst wird, diese Lösung in einer Lösung eines Polysiloxans dispergiert wird, die resultierende Dispersion auf eine geeignete Folie beschichtet wird und das Lösemittel des Polysiloxans bei Temperaturen zwischen 25 und 100 °C, bevorzugt zwischen 30 und 80 °C entfernt wird.

5

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 1999/115 WO

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG

Mikroreservoirsystem auf Basis von Polysiloxanen und ambiphilen Lösemitteln

Feld Nr. II ANMELDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
Lohmannstraße 2
D-56626 Andernach
DE

☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder

Telefonnr.:
02632/992362

Telefaxnr.:
02632/992387

Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☒ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)

Müller, Walter
Engerserstrasse 56
56564 Neuwied
DE

Diese Person ist:

☐ nur Anmelder

☒ Anmelder und Erfinder

☐ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)

Staatsangehörigkeit (Staat):

DE

Sitz oder Wohnsitz (Staat):

DE

Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten:

☐ alle Bestimmungsstaaten

☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika

☒ nur die Vereinigten Staaten von Amerika

☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten

☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.

Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als:

☒ Anwalt

☐ gemeinsamer Vertreter

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)

Schmidt, Werner
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG
Postfach 1525
D-56605 Andernach
DE

Telefonnr.:
02362/992362

Telefaxnr.:
02632/992387

Fernschreibnr.:

☐ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.

Feld Nr. V BESTIMMUNG VON STAATEN

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4.9 Absatz a werden hiermit vorgenommen (*bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen; wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden*):

Regionales Patent

- ☐ AP **ARIPO-Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda, ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☐ EA **Eurasisches Patent:** AM Armenien, AZ Aserbaidshan, BY Belarus, KG Kirgisistan, KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ EP **Europäisches Patent:** AT Österreich, BE Belgien, CH und LI Schweiz und Liechtenstein, CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien, FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland, IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal, SE Schweden und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☐ OA **OAPI-Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo, CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger, SN Senegal, TD Tschad, TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (*falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben*)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AE Vereinigte Arabische Emirate | <input type="checkbox"/> LR Liberia |
| <input type="checkbox"/> AL Albanien | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Armenien | <input type="checkbox"/> LT Litauen |
| <input type="checkbox"/> AT Österreich | <input type="checkbox"/> LU Luxemburg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australien | <input type="checkbox"/> LV Lettland |
| <input type="checkbox"/> AZ Aserbaidshan | <input type="checkbox"/> MA Marokko |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnien-Herzegowina | <input type="checkbox"/> MD Republik Moldau |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MG Madagaskar |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarien | <input type="checkbox"/> MK Die ehemalige jugoslawische Republik |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brasilien | Mazedonien |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MN Mongolei |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Kanada | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> CH und LI Schweiz und Liechtenstein | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexiko |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> NO Norwegen |
| <input type="checkbox"/> CR Costa Rica | <input checked="" type="checkbox"/> NZ Neuseeland |
| <input type="checkbox"/> CU Kuba | <input checked="" type="checkbox"/> PL Polen |
| <input checked="" type="checkbox"/> CZ Tschechische Republik | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> DE Deutschland | <input type="checkbox"/> RO Rumänien |
| <input type="checkbox"/> DK Dänemark | <input checked="" type="checkbox"/> RU Russische Föderation |
| <input type="checkbox"/> DM Dominica | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estland | <input type="checkbox"/> SE Schweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spanien | <input type="checkbox"/> SG Singapur |
| <input type="checkbox"/> FI Finnland | <input type="checkbox"/> SI Slowenien |
| <input type="checkbox"/> GB Vereinigtes Königreich | <input type="checkbox"/> SK Slowakei |
| <input type="checkbox"/> GD Grenada | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GE Georgien | <input type="checkbox"/> TJ Tadschikistan |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input checked="" type="checkbox"/> TR Türkei |
| <input type="checkbox"/> HR Kroatien | <input type="checkbox"/> TT Trinidad und Tobago |
| <input checked="" type="checkbox"/> HU Ungarn | <input type="checkbox"/> TZ Vereinigte Republik Tansania |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesien | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input checked="" type="checkbox"/> IL Israel | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input checked="" type="checkbox"/> IN Indien | <input checked="" type="checkbox"/> US Vereinigte Staaten von Amerika |
| <input type="checkbox"/> IS Island | |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> UZ Usbekistan |
| <input type="checkbox"/> KE Kenia | <input type="checkbox"/> VN Vietnam |
| <input type="checkbox"/> KG Kirgisistan | <input type="checkbox"/> YU Jugoslawien |
| <input type="checkbox"/> KP Demokratische Volksrepublik Korea | <input checked="" type="checkbox"/> ZA Südafrika |
| | <input type="checkbox"/> ZW Simbabwe |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republik Korea | Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der |
| <input type="checkbox"/> KZ Kasachstan | Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind: |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | <input type="checkbox"/> |

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen: Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (*Die Bestätigung (einschließlich der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.*)

Feld Nr. VI PRIORITÄTSANSPRUCH		<input type="checkbox"/> Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben.		
Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine:		
		nationale Anmeldung: Staat	regionale Anmeldung:* regionales Amt	internationale Anmeldung: Anmeldeamt
Zeile (1) 02. Juli 1999 (02.07.1999)	199 30 340.1	DE		
Zeile (2) 04. Dezember 1999 (04.12.1999)	199 58 554.7	DE		
Zeile (3)				

☐ Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben in der (den) Zeile(n) _____ bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist(sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, so muß in dem Zusatzfeld mindestens ein Staat angegeben werden, der Mitgliedsstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums ist und für den die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr. VII INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE	
Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchen- behörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an; der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden): ISA /	Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche: Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist): Datum (Tag/Monat/Jahr) Aktenzeichen Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr. VIII KONTROLLISTE; EINREICHUNGSSPRACHE	
Diese internationale Anmeldung enthält die folgende Anzahl von Blättern: Antrag : 3 Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil) : 13 Ansprüche : 3 Zusammenfassung : 1 Zeichnungen : 3 Sequenzprotokollteil der Beschreibung : _____ Blattzahl insgesamt : 23	Dieser internationalen Anmeldung liegen die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei: 1. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung 2. <input type="checkbox"/> Gesonderte unterzeichnete Vollmacht 3. <input checked="" type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht: Aktenzeichen (falls vorhanden): 40874 4. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen einer Unterschrift 5. <input checked="" type="checkbox"/> Prioritätsbeleg(e), in Feld Nr. VI durch folgende Zeilennummer gekennzeichnet: 1 6. <input type="checkbox"/> Übersetzung der internationalen Anmeldung in die folgende Sprache: 7. <input type="checkbox"/> Gesonderte Angaben zu hinterlegten Mikroorganismen oder anderen biologischen Material 8. <input type="checkbox"/> Protokoll der Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzen in computerlesbarer Form 9. <input type="checkbox"/> Sonstige (einzeln auführen): Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.): 1 Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird: deutsch

Feld Nr. IX UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS ODER DES ANWALTS	
Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.	
W. Schmidt Schmidt, Werner	Walter Müller Müller, Walter

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1. Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung: _____ 3. Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung: _____ 4. Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT: _____	2. Zeichnungen <input type="checkbox"/> einge- gangen: <input type="checkbox"/> nicht ein- gegangen:
5. Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind): ISA /	6. <input type="checkbox"/> Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro: _____	

PCT

BLATT FÜR DIE GEBÜHRENBERECHNUNG

Anhang zum Antrag

Von Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Eingangsstempel des Anmeldeamts

Aktenzeichen des Anmelders
oder Anwalts 1999/115 WO

Anmelder
LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

BERECHNUNG DER VORGESCHRIEBENEN GEBÜHREN

1. ÜBERMITTLUNGSGEBÜHR € 102,-- T
2. RECHERCHENGEBÜHR € 945,-- S

Die internationale Recherche ist durchzuführen von _____
(Sind zwei oder mehr Internationale Recherchenbehörden für die internationale Recherche zuständig,
ist der Name der Behörde anzugeben, die die internationale Recherche durchführen soll.)

3. INTERNATIONALE GEBÜHR

Grundgebühr

Die internationale Anmeldung enthält 23 Blätter.

umfaßt die ersten 30 Blätter € 409,-- b1

_____ x € 9,-- = _____ b2

Anzahl der Blätter Zusatzblattgebühr
über 30

Addieren Sie die in Feld b1 und b2 eingetragenen
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld B ein € 409,-- B

Bestimmungsgebühren

Die internationale Anmeldung enthält 18 Bestimmungen.

8 _____ x € 88,-- = € 704,-- D

Anzahl der zu zahlenden Bestimmungsgebühr

Bestimmungsgebühren (maximal 8)

Addieren Sie die in Feld B und D eingetragenen
Beträge, und tragen Sie die Summe in Feld I ein € 1113,-- I

(Anmelder aus einigen Staaten haben Anspruch auf eine Ermäßigung der internationalen Gebühr um 75%.
Hat der Anmelder (oder haben alle Anmelder) einen solchen Anspruch, so beträgt der in Feld I einzutragende
Gesamtbetrag 25% der Summe der in Feld B und D eingetragenen Beträge.)

4. GEBÜHR FÜR PRIORITÄTSBELEG (ggf.) P

5. GESAMTBETRAG DER ZU ZAHLENDEN GEBÜHREN

Addieren Sie die in Feldern T, S, I und P eingetragenen Beträge,
und tragen Sie die Summe in das nebenstehende Feld ein € 2160,--

INSGESAMT

☐ Die Bestimmungsgebühren werden jetzt noch nicht gezahlt.

ZAHLUNGSWEISE

- ☐ Abbuchungsauftrag (siehe unten) ☐ Bankwechsel ☐ Kupons
- ☒ Scheck ☐ Barzahlung ☐ Sonstige (einzeln angeben):
- ☐ Postanweisung ☐ Gebührenmarken

ABBUCHUNGSAUFTRAG (diese Zahlungsweise gibt es nicht bei allen Anmeldeämtern)

Das Anmeldeamt/ _____ ☐ wird beauftragt, den vorstehend angegebenen Gesamtbetrag der Gebühren von meinem laufenden Konto abzubuchen.

☐ (dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Vorschriften des Anmeldeamts über laufende
Konten dieses Verfahren erlauben) wird beauftragt, Fehlbeträge oder Überzahlungen des vorstehend
angegebenen Gesamtbetrags der Gebühren meinem laufenden Konto zu belasten bzw. gutzuschreiben.

☐ wird beauftragt, die Gebühr für die Ausstellung des Prioritätsbelegs und seine Übermittlung an das
Internationale Büro der WIPO von meinem laufenden Konto abzubuchen.

Kontonummer

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Unterschrift

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 20 February 2001 (20.02.01)	Applicant's or agent's file reference 1999/115 WO
International application No. PCT/EP00/05658	Priority date (day/month/year) 02 July 1999 (02.07.99)
International filing date (day/month/year) 20 June 2000 (20.06.00)	
Applicant MÜLLER, Walter	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 11 January 2001 (11.01.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Juan Cruz Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. Application No
PCT/EP 00/05658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 87 07138 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 3 December 1987 (1987-12-03) claims 1-5, 10, 11, 17 page 14, line 16 - line 44 page 15, line 46 - page 16, line 32 page 23, line 52 - page 24, line 35 page 18, line 45 - page 19, line 15 page 12, line 40 - page 13, line 52	1, 2, 4, 5, 8
A	WO 94 06383 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 31 March 1994 (1994-03-31) claims 1, 5-12, 14-22 --- -/--	1-10



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 2000

Date of mailing of the international search report

15/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/EP 00/05658

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 90 10425 A (RUTGERS, STATE UNIVERSIT YOF NEW JERSEY, U.S.A.) 20 September 1990 (1990-09-20) cited in the application claims 1, 4-6, 12-14, 16, 18 -----</p>	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8707138 A	03-12-1987	US 4883669 A	28-11-1989
		AT 109343 T	15-08-1994
		AU 7489587 A	22-12-1987
		AU 635182 B	11-03-1993
		AU 7526891 A	12-09-1991
		CA 1300019 A	05-05-1992
		DE 3750327 D	08-09-1994
		DE 3750327 T	08-12-1994
		DK 41988 A	28-01-1988
		EP 0269696 A	08-06-1988
		FI 880409 A	29-01-1988
		JP 2579982 B	12-02-1997
		JP 1501146 T	20-04-1989
		KR 9600553 B	09-01-1996
		NO 880356 A	23-03-1988
		US 5145682 A	08-09-1992
		US 5560922 A	01-10-1996
WO 9406383 A	31-03-1994	US 5788983 A	04-08-1998
		AU 4923493 A	12-04-1994
		CN 1092287 A	21-09-1994
		EP 0616514 A	28-09-1994
WO 9010425 A	20-09-1990	US 5145682 A	08-09-1992
		AU 652121 B	18-08-1994
		AU 5288190 A	09-10-1990
		AU 671020 B	08-08-1996
		AU 6480994 A	18-08-1994
		CA 2049288 A	09-09-1990
		DK 171138 B	01-07-1996
		EP 0455753 A	13-11-1991
		JP 4503810 T	09-07-1992
		NO 904847 A	03-01-1991
		US 5560922 A	01-10-1996

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1999/115 WO	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 05658	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 20/06/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 02/07/1999
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐

Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐

in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐

zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐

bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐

bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐

Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐

Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐

wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒

wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐

wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. 1

☒

wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐

keine der Abb.

☐

weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐

weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 87 07138 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 3. Dezember 1987 (1987-12-03) Ansprüche 1-5, 10, 11, 17 Seite 14, Zeile 16 - Zeile 44 Seite 15, Zeile 46 - Seite 16, Zeile 32 Seite 23, Zeile 52 - Seite 24, Zeile 35 Seite 18, Zeile 45 - Seite 19, Zeile 15 Seite 12, Zeile 40 - Seite 13, Zeile 52 ---	1, 2, 4, 5, 8
A	WO 94 06383 A (RUTGERS, STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY, U.S.A.) 31. März 1994 (1994-03-31) Ansprüche 1, 5-12, 14-22 --- -/--	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05658

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8707138 A	03-12-1987	US 4883669 A	28-11-1989
		AT 109343 T	15-08-1994
		AU 7489587 A	22-12-1987
		AU 635182 B	11-03-1993
		AU 7526891 A	12-09-1991
		CA 1300019 A	05-05-1992
		DE 3750327 D	08-09-1994
		DE 3750327 T	08-12-1994
		DK 41988 A	28-01-1988
		EP 0269696 A	08-06-1988
		FI 880409 A	29-01-1988
		JP 2579982 B	12-02-1997
		JP 1501146 T	20-04-1989
		KR 9600553 B	09-01-1996
		NO 880356 A	23-03-1988
		US 5145682 A	08-09-1992
		US 5560922 A	01-10-1996
WO 9406383 A	31-03-1994	US 5788983 A	04-08-1998
		AU 4923493 A	12-04-1994
		CN 1092287 A	21-09-1994
		EP 0616514 A	28-09-1994
WO 9010425 A	20-09-1990	US 5145682 A	08-09-1992
		AU 652121 B	18-08-1994
		AU 5288190 A	09-10-1990
		AU 671020 B	08-08-1996
		AU 6480994 A	18-08-1994
		CA 2049288 A	09-09-1990
		DK 171138 B	01-07-1996
		EP 0455753 A	13-11-1991
		JP 4503810 T	09-07-1992
		NO 904847 A	03-01-1991
		US 5560922 A	01-10-1996